

癌腫は限定されている。しかし、腫瘍縮小による縮小手術や機能温存手術を可能にできるとか、腹膜播種等の微小な転移を治療することにより根治的手術を可能にできるとか、進行癌で全身状態の悪い症例において腸管手術等を回避し QOL 維持を可能にできるなどの理論的根拠から、乳癌など比較的化学療法が奏効する腫瘍だけでなく、現在は食道癌・頭頸部癌・直腸癌など化学療法が奏効しにくい固形腫瘍に対しても広く検討されているが、子宮体癌に関する報告は少ない。

そこで今回は、近年子宮体癌に対し最も頻繁に用いられる PTX+CBDCA による術前化学療法の有効性を検討するために、当院で治療した子宮体癌症例を検索し、その有効性と治療成績を検討した。

## B. 研究方法

2000 年 1 月から 2009 年 12 月に当院で、手術を前提とした PTX+CBDCA による術前化学療法を初回治療として施行した進行子宮体癌症例を対象とし、その治療効果や成績を検討した。

進行期は原則として、術前化学療法前に、画像診断等により決定した臨床進行期を用いた。最終的には手術により摘出した臓器の病理学的所見をもとに診断した、FIGO 進行期分類・pTNM 分類を用いた。組織型は原則として治療開始時に採取された組織標本をもとに診断した。術前化学療法の効果は、臨床的には RECIST により

評価し、病理学的には化学療法の効果判定基準を用いた。無病率と生存率は Kaplan-Meier 法で推定した。

(倫理面への配慮)

解析には、予め臨床的・病理学的項目を臨床研究のために、個人を特定できない形態で使用することを説明し、文書による同意が得られた症例を対象とした。

## C. 研究結果

対象となった子宮体癌症例は 22 例で、平均年齢は 57.6 歳(範囲 38.5-73.1 歳)、臨床進行期は FIGO IIIa 期 2 例(9.1%)、IIIc 期 7 例(31.8%)、IVa 期 1 例(4.5%)、IVb 期 12 例(54.5%)で、子宮外の骨盤内腫瘍を有する症例が 6 例(27.3%)、骨盤一傍大動脈の所属リンパ節が腫大した症例が 11 例(50.0%)で、遠隔転移は胸水 1 例(4.5%)、肺 2 例(9.1%)、脾 1 例(4.5%)、肝 2 例(9.1%)、腹膜播種・腹水 5 例(22.7%)、頸部リンパ節 1 例(4.5%)、鼠径リンパ節 2 例(9.1%)であった。治療前に施行した子宮内膜組織検査による組織型診断は、類内膜腺癌が 13 例(59.1%)、漿液性腺癌 3 例(13.6%)、未分化癌 3 例(13.6%)、明細胞腺癌 1 例(4.5%)、癌肉腫 2 例(9.1%)で、組織分化度は G1 が 1 例(4.5%)、G2 が 8 例(36.4%)、G3 は 11 例(50.0%)、不明が 2 例(9.1%)であった。

対象となった 22 例に対し、術前化学療法は平均 4.0 コース(範囲 1-6 コース)投与され、臨床効果は CR が 1 例、PR が 14 例、NC が 2 例、PD が

4例、1例は1コース投与後に全身状態が悪化したため評価不能であり、奏効率は全体で71.4%であった。15例は手術を施行され、残存腫瘍径<2cmに腫瘍を摘出できた症例が11例(73.3%)、>2cmの残存腫瘍を有した症例が4例(26.7%)で、7例は病状や全身状態により手術ができなかった。手術を施行した15例で化学療法の病理学的効果の評価したところ、G3(著効)が2例(13.3%)、G2(かなりの効果)が2例(13.3%)、G1(軽度の効果)が10例(66.7%)、G0(無効)が1例(6.7%)であった。

全体の治療成績は生存率が3年で44.3%、5年で33.3%、無病率が3年で31.8%、5年で21.2%であった。臨床進行期分類別に検討したところ、FIGO III期の生存率が3年・5年で72.9%、無病率が3年で66.7%、5年で44.4%であったのに対し、FIGO IV期の生存率は3年で25.6%、5年で0.0%、無病率が3年で7.7%であった。術前化学療法後の手術時残存腫瘍により検討したところ、残存腫瘍径<2cmに腫瘍を摘出できた症例の生存率が3年で63.6%、5年で42.4%、無病率が3年で79.5%、5年で59.7%であったのに対し、2cmの残存腫瘍を有した症例や手術が施行できなかった症例で3年以上生存したものはなかった。

#### D. 考察

今回の検討で、子宮体癌に対するPTX+CBDCAによる術前化学療法は、

奏効率で71.4%、病理学的な有効率は93.3%と非常に高率であり、非常に有効であった。これらは過去の文献と同等の成績であり、子宮体癌に対するPTX+CBDCAによる化学療法の有効性を示唆していると考えられる。しかし、術前化学療法を施行した22例中7例(31.8%)は手術を施行できなかった。この中には一時的に腫瘍が縮小したにもかかわらず、その後増大した症例も含まれ、術前化学療法による手術の延期に問題がある可能性がある。

治療成績をみると、全体の5年生存率が33.3%、5年無病率5年は21.2%で、臨床進行期分類別にはFIGO III期の5年生存率が5年で72.9%、5年無病率は44.4%、FIGO IV期の5年生存率は0.0%であった。進行期別の治療成績は標準治療による成績と同等であり、対象症例がIII期9例、IV期13例であることを考えると、全体の治療成績も決して悪いものではない。また手術時残存腫瘍径別に検討したところ、

残存腫瘍径<2cmの症例の5年生存率が5年で42.4%、5年無病率が5年で59.7%であったのに対し、残存腫瘍径>2cmの症例や、手術が施行できなかった症例で3年以上生存したものはなかった。これは手術時残存腫瘍と同時に、化学療法の奏効性も治療成績に大きく影響していると考えられる。

悪性腫瘍に対する初回手術の目的は、1つは腫瘍摘出による治療で、もう1つは腫瘍の蔓延状況確認による進行期診断や採取組織の病理検査によ

る組織型診断などの情報収集である。しかし術前化学療法ではこの情報は得られないままに化学療法を投与するため、施行前に十分な精査が必要となる。子宮体癌の場合には子宮内膜組織検査により悪性疾患の確認が可能であり、また子宮に転移する他臓器原発腫瘍は稀であることから、原発巣の同定はあまり重要ではない。さらに、手術により得られる診断的情報は主に進行期に関するものであることから、画像診断により子宮以外に病変が確認される場合には、化学療法を先行することも考慮される。

従来より子宮体癌は、子宮頸癌と同様に化学療法が奏効しにくい悪性腫瘍と、世界的には考えられている。しかし最近では、化学療法が手術後の追加治療や進行癌に対する標準治療になるなど、その奏効性が広く認知されてきている。今後は、今回検討した術前化学療法を含め、進行子宮体癌に対する集学的治療の開発が望まれる。

## E. 結論

進行子宮体癌 22 例に対し、PTX+CBDCA による術前化学療法を施行したところ、奏効率は全体で 71.4%、病理学的には 93.3% で効果を認めた。全体の治療成績は 5 年生存率で 33.3%、5 年無病率で 21.2%、臨床進行期分類別に検討したところ FIGO III 期の 5 年生存率が 72.9%、5 年無病率が 44.4%、IV 期の 5 年生存率は 0.0% であった。進行子宮体癌に対する術前化学療法後の有用

性が示唆され、さらなる検討が望ましいと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahara R, Inokuchi H. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisting of extended-field dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5-FU and nedaplatin for patients in high-risk group with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73: 251-258, 2009

### 2. 学会発表

- 1) 牧野 弘, 吉田憲生, 水野美香, 伊藤則雄, 中西 透: 再発卵巣癌に対する手術療法に関する検討. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 (京都), 2009 年 4 月
- 2) 勝俣範之, 青木大輔, 中西 透, 紀川純三, 藤原恵一, 竹原和宏, 上浦祥司, 日浦昌道, 波多江正紀, 杉山 徹, 落合和徳, 野田起一郎: 再発卵巣癌に対する塩酸ノギテカン(トポテカン)の後期第 II 相臨床試験. 第 47 回日本癌治療学会総会学術集会 (横浜), 2009 年 10 月
- 3) 水野美香, 吉田憲夫, 伊藤則雄, 中西 透: 子宮頸部円錐切除術の治療としての有用性と問題点. 第 47

回日本癌治療学会総会学術集会  
(横浜), 2009年10月

- 4) 牧野 弘, 吉田憲生, 水野美香, 伊藤則雄, 中西 透: 子宮頸癌 FIGO 1a1 期治療の検討. 第 47 回日本癌治療学会総会学術集会 (横浜), 2009年10月
- 5) 細野覚代, 松尾恵太郎, 広瀬かおる, 伊藤秀美, 川瀬孝和, 鈴木勇史, 中西 透, 田島和雄, 田中英夫: 日本人女性における Body Mass Index の変化と子宮内膜癌リスクについての検討(Increase of body weight and risk for endometrial cancer in Japanese women). 第 47 回日本癌治療学会総会学術集会 (横浜), 2009年10月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 分担研究報告書

プラチナ製剤を既治療の子宮頸癌患者における二次プラチナ製剤治療の意義

研究分担者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部  
薬物療法室 医長

#### 研究要旨

プラチナ製剤は、近年では初回治療の化学放射線同時併用療法として取り入れられるようになった。今回、初回プラチナ治療終了から、再発・再燃までの期間（PFI: platinum free interval）と、プラチナ製剤既治療で、二次治療としてプラチナ製剤を使用した患者の効果・予後との関係について調査した。二次治療として、プラチナ製剤を使用した 65 例の腫瘍縮小効果、無増悪生存期間、全生存期間と PFI との関係を、単変量解析、多変量解析を行い、検討した。多変量解析にて、PFI 12 ヶ月以上、PS0、最大腫瘍径 30mm 以下と奏効率に有意な相関が認められた。また、PFI 6 ヶ月以上、PS0 と全生存期間とに有意な相関が認められた。

#### A. 研究目的

プラチナ製剤は、子宮頸癌治療における Key Drug であり、近年では初回治療の化学放射線同時併用療法として取り入れられるようになった。化学放射線同時併用療法後に再発・再燃してくる症例も多く、その際には、二次化学療法として、プラチナ製剤がもう一度使われることも多い。今回、初回プラチナ治療終了から、再発・再燃までの期間（PFI: platinum free interval）とプラチナ製剤既治療で、二次治療として、プラチナ製剤を使用した患者の効果と、の関係についてレトロスペクティブに調査した。

#### B. 研究方法

以下の患者を対象とした。1) 組織学的に確認された進行・再発子宮頸癌患者 2) プラチナ製剤を以前に一次治療として2コース以上施行しており、二次治療としてプラチナ製剤が施行され、奏効率が示されている。

#### C. 研究結果

1996年から2008年まで国立がんセンター中央病院で治療した患者さんで、65例が対象となった。年齢中央値は54歳、組織型は扁平上皮癌が47例、腺癌が10例であった。初回プラ

チナ治療として、36例が化学放射線同時併用療法であり、化学療法単独は29例であった。二次プラチナ療法の内訳は、カルボプラチン+イリノテカンが最も多く、27例、カルボプラチン+パクリタキセルが26例、その他のレジメンが12例であった。奏効率と相関のある因子を多変量解析で調べると、PFI 12ヶ月以上（オッズ ratio =0.2, P=0.012）、PS0（オッズ ratio =0.18, P=0.004）、最大腫瘍径（オッズ ratio =0.18, P=0.013）が有意な因子として残った。無増悪生存期間に与える影響を多変量解析で調べると、PFI 6ヶ月以上（ハザード比 0.44, P<0.001）、PS0（ハザード比 0.3, P<0.001）が有意な因子として残った。

#### D. 考察

最終プラチナ製剤の使用から、再発・再燃までの期間（PFI: platinum free interval）と二次プラチナ治療をした場合の奏効率と相関があることは、卵巣癌では良く知られている。プラチナ製剤は、子宮頸癌治療におけるKey Drugであり、最近では化学放射線同時併用療法として初回治療として使用されることも多くなった。今回の結果は、卵巣癌で認められたPFIと奏効率、予後との相関が子宮頸癌でも認められたことは意義深い結果であったと考えられる。卵巣癌と同じように、PFIが6ヶ月以上ある再発・再燃子宮頸癌患者に対して、もう一度プラチナ製剤を試すことは、妥当と考えるてもよい証拠となる。

#### E. 結論

我々のレトロスペクティブ研究で、子宮頸癌のPFIと奏効率、予後と有意な関係があることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 小谷凡子, 勝俣範之: 第三相試験. 日本臨床, 6: 408-413, 2009
- 2) 原野謙一, 勝俣範之: 婦人科癌化学療法クリニカルパス. 婦人科癌化学療法ポケットマニュアル (野田起一郎 監修): 180-188, メディカルビュー社, 東京, 2009
- 3) Yonemura M, Katsumata N, Hashimoto H, Satake S, Kaneko M, Kobayashi Y, Takashima A, Kato Y, Takeuchi M, Fujiwara Y, Yamamoto H, Hojo T: Randomized Controlled Study Comparing Two Doses of Intravenous Granisetron (1 and 3 mg) for Acute Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients: A Non-inferiority Trial, Jpn J Clin Oncol, 39: 443-448, 2009
- 4) Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Mukai H, Katsumata N, Sunada Y, Watanabe T, Hausheer FH: Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity

Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. Support Care Cancer, 17: 1483-1491, 2009

- 5) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K, for the Japanese Gynecologic Oncology Group: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 374: 1331-1338, 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

# 第 6 回定期モニタリングレポート(2009年12月)

## JGOG2043 子宮体がん研究

子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての  
AP(Doxorubicin+ Cisplatin), DP(Docetaxel+Cisplatin),  
TC(Paclitaxel+ Carboplatin)のランダム化第Ⅱ相試験

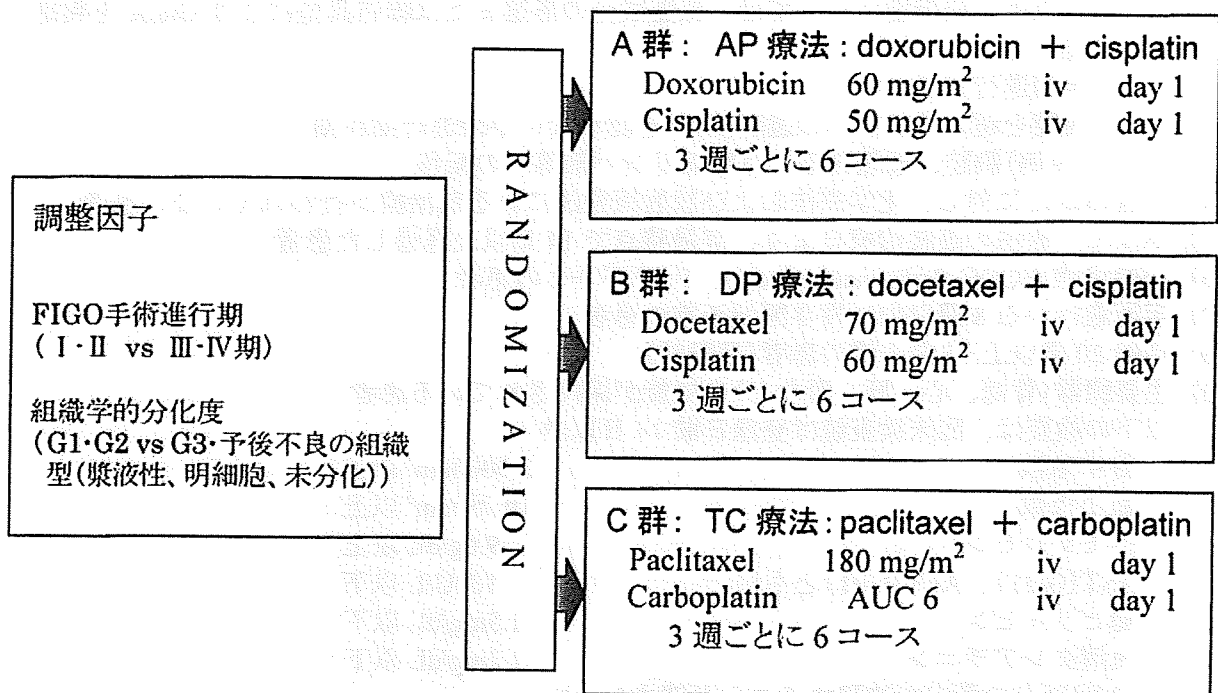
作成: JGOG データセンター  
モニタリング委員会への提出日: 2009年12月24日

研究代表者: 青木 大輔 (慶應義塾大学医学部)  
研究事務局: 進 伸幸, 野村 弘行 (慶應義塾大学医学部)

試験進捗: 登録中断中  
予定症例数: 3群 計600例 (今後、追加予定)  
登録開始日: 2006年11月24日  
登録終了予定: 2010年3月末  
追跡終了予定: 登録終了後5年間

### 試験概要

#### 1) 治療デザイン



#### 2) 目的

本試験の主要な目的は、子宮体がん再発高危険群を対象とし、術後化学療法としてのAP療法(ドキシソルビシン(doxorubicin, ADM)+シスプラチン(cisplatin, CDDP)併用療法)、DP療法(ドセタキセル(docetaxel, DOC)+CDDP併用療法)、TC療法(パクリタキセル(paclitaxel, PTX)+カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法)の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。



A 群 : AP 療法	ADM	60mg/m <sup>2</sup>	+CDDP	50mg/m <sup>2</sup>	day 1	q 3weeks	6 コース
B 群 : DP 療法	DOC	70mg/m <sup>2</sup>	+CDDP	60mg/m <sup>2</sup>	day 1	q 3weeks	6 コース
C 群 : TC 療法	PTX	180mg/m <sup>2</sup>	+CBDCA	AUC 6	day 1	q 3weeks	6 コース

### 3) エンドポイント

Primary endpoint : 無増悪生存期間 (PFS)  
 Secondary endpoints : 全生存期間 (overall survival)  
 有害事象発生率  
 投与状況 (tolerability)  
 リンパ節郭清状況

### 4) 適格規準

- 1) 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
- 2) 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が 2cm 以下である患者
- 3) 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者
  - ・ 筋層浸潤 1/2 を超える手術進行期 I - II 期で、組織学的分化度 Grade 2 あるいは 3\*
  - \*予後不良の組織型 (漿液性、明細胞、未分化) については Grade 3 として取扱う。それ以外の組織型については、腺癌成分の形態または細胞異型により Grade を判定すること。
  - ・ 手術進行期 III 期
  - ・ 腹腔を超えた部位への遠隔転移\*を認めない手術進行期 IV 期  
 \*例) 胸腔、縦隔あるいは頸部リンパ節等への転移
- 4) 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者
- 5) ホルモン療法の最終治療日より、登録時点で 14 日以上経過した患者
- 6) 一般状態 (ECOG Performance Status, P.S.) が 0-2 の患者
- 7) 手術施行から 8 週以内に投与開始予定の患者
- 8) 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者 (登録時)
- 9) 主要臓器 (骨髄、心、肝、腎など) の機能が保持されている患者  
 以下の検査は、臨床検査値は登録日前 14 日以内
 

好中球数	2,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	10 万/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
AST (GOT)、ALT (GPT) とともに	100U/L 以下
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.2mg/dL 以下

 (2 回以上の測定で確認することが望ましい)  
 以下の検査は、登録日前 21 日以内または投与開始予定日 28 日以内
 

クレアチニン・クリアランス	60mL/min 以上
心電図	正常または無症状かつ治療を要しない程度
LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction)	50% 以上
- 10) 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

## 5) 除外規準

- 1) 肉腫成分を含む患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者
- 3) 重篤な合併症(心疾患、control 不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者
- 4) 5 年未満の無病期間の重複がん既往あるいは、活動性の重複がんを有する患者
- 5) 胸部単純 X 線写真および CT で間質性肺炎または肺線維症が疑われる患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) grade 2 以上の末梢神経障害(運動性・知覚性)をきたしている患者
- 8) grade 2 以上の浮腫(四肢)のある患者(原疾患によって発生する障害は含まない)
- 9) ドキソルビシン(doxorubicin, ADM)による前治療歴がある患者
- 10) ポリソルベート 80 含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホール EL<sup>®</sup>)含有製剤(シクロスポリンなど)および硬化ヒマシ油含有製剤(注射用ビタミン剤など)に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 11) その他、施設研究責任医師が不適当と判断した場合

1. 症例集積達成状況 (2009/12/21 現在)

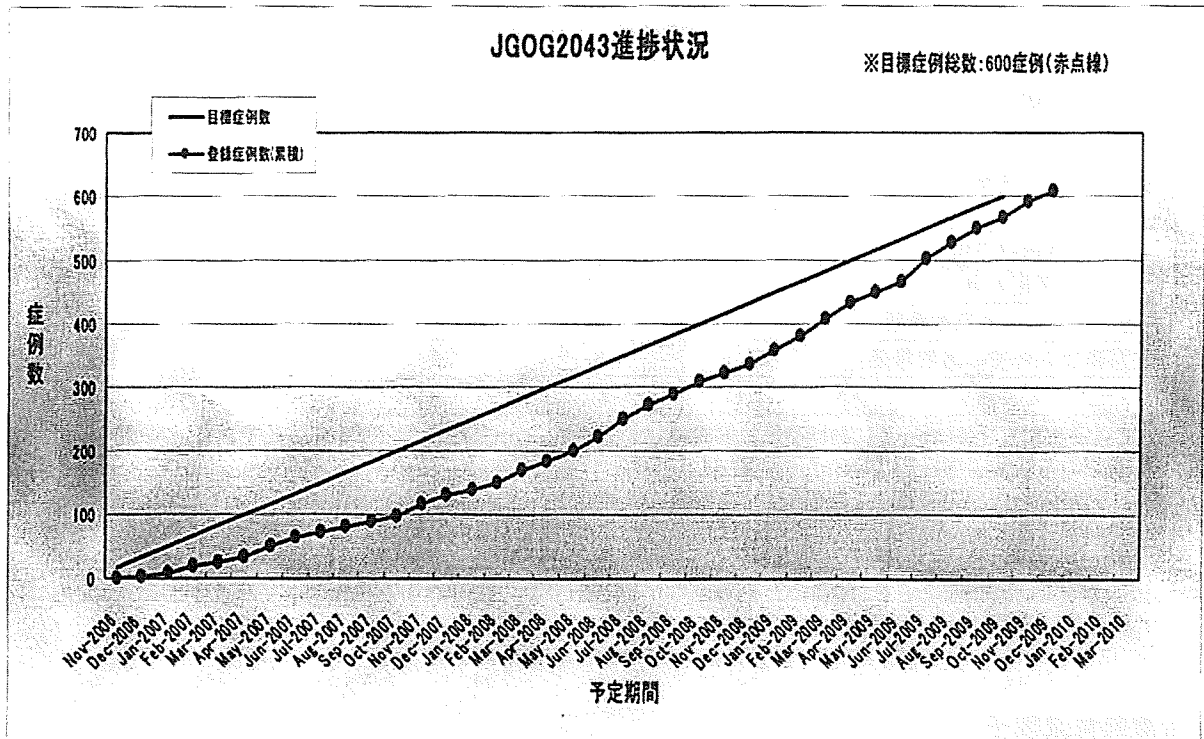
登録総数 607 症例

IRB 承認施設数 139 施設

1) 施設別登録数

施設名	登録症例数
慶應義塾大学病院	40
愛知県がんセンター中央病院	37
北里大学病院	25
近畿大学医学部附属病院	23
新潟県立がんセンター新潟病院	20
久留米大学病院	19
癌研有明病院	16
東京慈恵医科大学附属病院、岩手医科大学附属病院	15
東海大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、北海道大学病院	12
四国がんセンター、聖マリアンナ医科大学病院	11
埼玉社会保険病院、大阪市立総合医療センター、防衛医科大学	10
大阪府立成人病センター、国立がんセンター中央病院、 琉球大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院	9
山形大学医学部附属病院、埼玉医科大学国際医療センター、 静岡県立静岡がんセンター、藤田保健衛生大学	8
自治医科大学附属病院、鳥取県立中央病院、広島大学病院、関西労災病院、 九州がんセンター、大分大学医学部附属病院	7
獨協医科大学病院、札幌鉄道病院、呉医療センター・中国がんセンター	6
長崎大学医学部・歯学部附属病院、三井記念病院、北海道がんセンター、 岐阜大学医学部附属病院、三沢市立三沢病院、 東邦大学医療センター大橋病院、弘前大学医学部附属病院、 立正佼成会附属佼成病院、順天堂大学医学部附属浦安病院	5
福岡大学、大阪府済生会吹田病院、横浜市立市民病院、 新潟大学医歯学総合病院、熊本大学医学部附属病院、長崎市立市民病院、 社会保険徳山中央病院、九州大学病院、東京都立駒込病院、 熊本市立熊本市民病院	4
厚生連広島総合病院、埼玉病院独法、国家公務員共済連合会立川病院、 九州医療センター、昭和大学横浜市北部病院、広島市安佐市民病院、 産業医科大学病院、鳥取大学医学部附属病院、県立広島病院、 獨協医科大学越谷病院	3
慈恵会坪井病院、山口大学医学部附属病院、市立小樽病院、 鹿児島市立病院、高知医療センター、市立旭川病院、 福井大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、 大阪医科大学附属病院、福山医療センター、神戸医療センター、 西札幌病院独法、飯塚病院、仙台医療センター独法、 佐賀大学医学部附属病院、山梨県立中央病院、滋賀大学医学部附属病院、 東京女子医科大学病院	2
東京慈恵医科大学附属青戸病院、県西部浜松医療センター、岡崎市民病院、 市立秋田総合病院、東京歯科大学市川総合病院、横浜市立大学附属病院、 和歌山県立医科大学附属病院、大分県立病院、東京医療センター独法、 山口赤十字病院、聖隷浜松病院、山梨大学医学部附属病院、 愛知医科大学病院、高松赤十字病院、奈良県立奈良病院、 東京女子医科大学東医療センター、KKR 札幌医療センター、豊見城中央病院、 名古屋第二赤十字病院、島根大学医学部附属病院、新潟済生会三条病院、静岡 赤十字病院、山田赤十字病院、佐々木研究所附属杏雲堂病院、 広島市立広島市民病院、足利赤十字病院、三重県立総合医療センター、 東京慈恵医科大学附属第三病院、市立函館病院、近畿大学医学部堺病院	1

## 2) 症例集積グラフ



## 2. 適格性

### 1) 登録後の不適格/不適格の可能性のある症例

- 前回までのレポートにて報告済み

【058】TC 群(広島大学) 遠隔転移(肺転移)がある事が発覚した(登録後、投与開始前)

【012】DP 群(新潟県立がんセンター) 無病期間が5年未満の肺がん患者であることが発覚した(プロトコル治療終了後) <本試験に登録の約1年前に右上葉部分切除術施行、1.6cmの腺癌が摘出され stage I a 治癒が見込まれるため後治療はなし>

【459】DP 群(北里大学) 登録後に症例登録用紙の誤記載(好中球数 1488:適格規準では 2000 以上のため不適格)が判明(登録後、投与開始前)

【450】AP 群(仙台医療センター) Stage II B Grade I であることが判明(投与開始後)

- 今回報告

【086】DP 群(岩手医科大学) II 期で筋層浸潤 1/2 未満

### 3. プロトコル治療中/治療終了の別、中止理由

(対象症例:2009/12/16 までに FormC が回収されている 413 例)

	AP 群 (n=138)	DP 群 (n=135)	TC 群 (n=140)
6 サイクル終了	107	107	100
中止症例	31	28	40

#### 中止症例の中止理由

	AP 群 (n=31)	DP 群 (n=28)	TC 群 (n=40)
原病の悪化	3	3	2
有害事象	11	12	24
有害事象による患者希望	10	8	6
有害事象以外での患者希望	6	2	4
その他	1*	3*	4*

\* 上気道炎にてプロトコルにおける化療開始期限を過ぎてしまった為(1 サイクルを開始できず):AP 群  
 家庭の事情で帰省してしまったため:DP 群  
 腸閉塞の内服薬での治療を継続していたため:DP 群  
 手術が原因と考えられる腸腰筋膿瘍の遷延化。再燃繰り返しのため医師の判断にて中止:DP 群  
 登録後(投与開始前)に不適格症例であることが判明した為(肺転移):TC 群  
 PSが開始規準を満たさず、回復の見込みがなかった為(実際にはPS3のまま延期せず次サイクル投与):TC 群  
 脳腫瘍(非転移性)手術のため:TC 群  
 TC 群に割付けされた後、エタノールアレルギーが判明したため:TC 群

### 4. 治療前背景因子

#### 1) 患者背景(対象症例:2009/12/16 までに症例登録された 606 例)

		AP 群	DP 群	TC 群
年齢	中央値 (Range)	58.0 (28-74)	58.0 (29-73)	59.0 (31-74)

(対象症例:2009/12/16 までに 1 サイクルの FormD が回収されている 461 例)

		AP 群 (n=156)	DP 群 (n=153)	TC 群 (n=152)
P.S.	0	141	136	126
	1	15	15	24
	2	0	1	2
	不明/問い合わせ中	0	1	0

#### 2) 割付時の調整因子 (対象症例:2009/12/16 までに症例登録された 606 例)

		AP 群 (n=203)	DP 群 (n=202)	TC 群 (n=201)	合計
FIGO 手術進行期	I-II 期	64	63	63	190
	III-IV 期	139	139	138	416
組織学的分化度	G1-G2	128	126	125	379
	G3・予後不良	75	76	76	227

3) FIGO 手術進行情 (対象症例:2009/12/16 までに FormS が回収された 479 例)

	AP 群 (n=162)	DP 群 (n=156)	TC 群 (n=161)	合計
I C 期	36	38	33	107
II A 期	3	2	5	10
II B 期	15	11	14	40
III A 期	49	41	45	135
III B 期	0	1	2	3
III C 期	51	56	52	159
IV A 期	0	1	1	2
IV B 期	8	6	9	23

4) 術式など (対象症例:2009/12/16 までに FormS が回収された 479 例)

	AP 群 (n=162)	DP 群 (n=156)	TC 群 (n=161)
Radical hysterectomy	25	22	28
Semiradical hysterectomy	64	57	64
Total hysterectomy	73	76	69
その他	0	1	0
Para-aortic node sampling/dissection	98	85	90

(対象症例:2009/12/16 までに FormS が回収された 479 例)

	AP 群 (n=162)	DP 群 (n=156)	TC 群 (n=161)
残存腫瘍あり	8	9	7
なし	149	140	150
不明/問い合わせ中	5	7	4

5) 組織型 (対象症例:2009/12/16 までに FormS が回収された 479 例)

	AP 群 (n=162)	DP 群 (n=156)	TC 群 (n=161)
Endometrioid adenocarcinoma	114	108	106
Adenocarcinoma, unspecified	8	6	9
Adenocarcinoma with squamous differentiation	13	13	10
Adenosquamous carcinoma	3	8	5
Clear cell carcinoma	5	5	7
Mixed epithelial carcinoma	7	4	8
Mucinous adenocarcinoma	1	2	2
Serous adenocarcinoma	9	9	10
Undifferentiated carcinoma	0	1	1
Other	0	0	1
不明/問い合わせ中	2	0	2

## 5. 重篤な有害事象

### 1) 急送報告が提出された症例

なし

### 2) 通常報告が提出された症例

#### ● 前回までのレポートにて報告済み

- 【023】 : <AP 群> 好中球数が不明な感染症 grade4
- 【077】 : <AP 群> 骨折 grade2
- 【106】 : <AP 群> 両側背部痛、水腎症、BUN:24.4、Cr:1.8
- 【123】 : <DP 群> 腸閉塞、悪心・嘔吐、脱水、腸管壊死
- 【164】 : <TC 群> AST・ALT 上昇
- 【165】 : <TC 群> 脳梗塞
- 【246】 : <TC 群> AST・ALT 上昇
- 【253】 : <AP 群> 両側水腎症、水尿管症
- 【265】 : <AP 群> 肺動脈血栓症
- 【276】 : <DP 群> LDH、GOT、GPT 上昇
- 【224】 : <AP 群> うつ病
- 【345】 : <AP 群> 左大腿骨頸部外側骨折
- 【401】 : <AP 群> 深部静脈血栓症 (grade3)

#### ● 今回報告 (別紙ラインリスト参照)

- 【503】 : <AP 群> 胸痛 (Grade4)
- 【472】 : <TC 群> 血清トリグリセリド上昇 (Grade2)
- 【420】 : <DP 群> 低カルシウム血症 (Grade4)
- 【528】 : <AP 群> 低ナトリウム血症 (Grade4)
- 【441】 : <AP 群> 低アルブミン血症 (Grade2)
- 【548】 : <AP 群> 嗅覚障害 (Grade2)
- 【395】 : <AP 群> 口内炎 (Grade4)
- 【499】 : <TC 群> 骨折 (Grade3)

## 6. 有害反応/有害事象

### 1) 群別の有害事象 (最悪 Grade) 発生状況

(対象症例: Form T が少なくとも 1 サイクル分回収されている 455 症例)

有害事象名	Grade3、4		
	AP 群 n=155 (%)	DP 群 n=149 (%)	TC 群 n=151 (%)
Hb 低下	48 (31%)	24 (16.1%)	39 (25.8%)
白血球減少	126 (81.3%)	111 (74.5%)	97 (64.2%)
好中球減少	147 (94.8%)	133 (89.3%)	128 (84.8%)
血小板減少	15 (9.7%)	1 (0.7%)	25 (16.6%)
AST/SGOT	0	2 (1.3%)	4 (2.6%)
ALT/SGPT	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)
Creatinine	0	1 (0.7%)	0
アレルギー	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
食欲不振	13 (8.4%)	10 (6.7%)	3 (2.0%)
便秘	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
下痢	0	3 (2.0%)	0
悪心	8 (5.2%)	7 (4.7%)	1 (0.7%)
口内炎/咽頭炎	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)

嘔吐	7 (4.5%)	4 (2.7%)	2 (1.3%)
関節痛	0	0	4 (2.6%)
筋肉痛	0	0	6 (4.0%)
発熱性好中球減少	20 (12.9%)	6 (4.0%)	4 (2.6%)
好中球減少 grade3-4 を伴う感染	11 (7.1%)	5 (3.4%)	5 (3.3%)
好中球減少 grade1-2 を伴う感染	9 (5.8%)	2 (1.3%)	8 (5.3%)
好中球数が不明な感染	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
皮疹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
疲労	6 (3.9%)	4 (2.7%)	6 (4.0%)
気分変動-不安	0	0	1 (0.7%)
聴力	1 (0.6%)	0	0
爪の変化	0	1 (0.7%)	0
発熱(G3 以上の好中球減少なし)	0	1 (0.7%)	0
疼痛-胃	0	1 (0.7%)	0
血栓症/血栓/塞栓	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
イレウス	0	3 (2.0%)	1 (0.7%)
消化管出血(肛門/直腸)	1 (0.6%)	0	0
中枢神経系脳血管虚血	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
めまい	0	0	2 (1.3%)
失神	0	0	1 (0.7%)
体重減少	0	1 (0.7%)	0
高血糖	1 (0.6%)	0	0
骨折	1 (0.6%)	0	0
低酸素症	0	0	1 (0.7%)
肺臓炎	0	0	1 (0.7%)
泌尿生殖器閉塞-尿管	1 (0.6%)	0	0
注射部位の反応/血管外漏出	0	1 (0.7%)	0
歯科:歯周疾患	0	1 (0.7%)	0
低カルシウム血症	0	1 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.6%)	0	0
疼痛:胸部/胸郭-細分類不能	1 (0.6%)	0	0
泌尿生殖器狭窄-尿管	1 (0.6%)	0	0

有害事象名	Grade2 以上		
	AP 群 n=155 (%)	DP 群 n=149 (%)	TC 群 n=151 (%)
神経障害・知覚性	6 (3.9%)	15 (10.1%)	39 (25.8%)
神経障害・運動性	2 (1.3%)	3 (2.0%)	13 (8.6%)



2) 薬剤の投与量を変更した症例 集計表  
 (対象症例: Form D が少なくとも 2 サイクル分回収されている 420 症例)  
 (1 症例に対し変更理由および変更回数複数あり)

【AP 群】 n=141 例

ADM 投与量減量理由

変更理由	
発熱性好中球減少	20
G4 好中球減少 5 日間	22
G3 以上の非血液学的毒性	8
その他*	4
不明/問い合わせ中	1

\*: 水腎症

Grade4 の血小板減少を認め主治医の判断で減量  
 好中球数減少症 (Grade4) とサイクル遅延  
 貧血

CDDP 投与量減量理由

変更理由	
発熱性好中球減少	1
G4 好中球減少 5 日間	1
G3 以上の非血液学的毒性	7
血清クレアチニン	1
その他*	5
不明/問い合わせ中	1

\*: 水腎症

37°C 台の熱  
 Grade4 の血小板減少を認め主治医の判断で減量  
 Grade3 の食欲不振、疲労の持続  
 貧血

【DP 群】 n=140 例

DOC 投与量減量理由

変更理由	
発熱性好中球減少	7
G4 好中球減少 5 日間	10
G3 以上の非血液学的毒性	10
その他*	1
不明/問い合わせ中	2

\*: hypersensitivity のため  
 処方間違いのため

CDDP 投与量減量理由

変更理由	
発熱性好中球減少	1
血清クレアチニン	2
G3 以上の非血液学的毒性	9
その他*	1
不明/問い合わせ中	2

\*: 処方間違いのため

【TC 群】 n=139 例

PTX 投与量減量理由

変更理由	
発熱性好中球減少	2
G4 好中球減少 5 日間	2
G2 以上の末梢神経障害	24
G3 以上の非血液学的毒性	10
G3 以上の血小板減少	1
その他*	4
不明/問い合わせ中	1

\*: 気分変動-不安 G3, P.S. ≥ 3

Infection

アレルギー反応

基準内だが副作用強く減量した

CBDCA 投与量減量理由

変更理由	
G3 以上の血小板減少	13
G3 以上の非血液学的毒性	11
その他*	4
不明/問い合わせ中	1

\*: 気分変動-不安 G3, P.S. ≥ 3

Infection

アレルギー反応

基準内だが副作用強く減量した

3) 投与を延期した症例集計表 (投与延期とは、+3 日を超えて延期されているもの)

(対象症例: Form D が少なくとも 2 サイクル分回収されている 420 症例)

1 症例に対し延期回数 複数あり

コース	血液毒性			肝・腎障害			神経障害			その他の有害事象			有害事象以外			対象症例		
	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC
1→2	21	3	17	0	0	0	0	1	0	9	9	5	7	8	12	141	140	139
2→3	36	9	27	0	0	0	0	0	0	3	3	2	10	9	15	132	133	124
3→4	39	4	22	0	1	0	0	0	1	5	5	4	12	10	11	122	124	122
4→5	34	8	28	0	0	0	0	0	1	9	2	3	10	10	10	115	116	111
5→6	39	8	25	0	2	1	0	0	0	7	2	6	9	6	8	107	108	100

## 7. プロトコル逸脱/逸脱の可能性のある症例一覧

(対象症例: CRF が少なくとも 1 サイクル分回収されている 455 症例)

今回報告分

症例番号	内容	備考	モニタリング委員会判断
i) 減量規準・延期規準などが守られていない症例			
353	Neuropathy/Sensory の Grade2 が 1.2.3.4.5.6 サイクルで発現しているが、次サイクルの PTX が減量されていない		逸脱(解析対象)
489	1 サイクルにおいて、Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutropenia の Grade3 が発現しているが、2 サイクルの薬剤がいずれも減量されていない		逸脱(解析対象)
426	Neuropathy/Sensory の Grade2 が 4.5.6 サイクルで発現しているが、次サイクルの PTX が減量されていない		逸脱(解析対象)
250	Neuropathy/Sensory の Grade2 が 2.3.4.5.6 サイクルで発現しているが、次サイクルの PTX が減量されていない		逸脱(解析対象)
503	胸痛 Grade4 が 1 サイクルで発現しているが、次サイクルの CDDP が減量されていない(ADM のみ減量されている)		逸脱(解析対象)
334	3 サイクルにおいてイレウス Grade3 が発現しているが、次サイクルの薬剤がいずれも減量されていない		逸脱(解析対象)
356	3 サイクルにおいて疼痛 Grade3 が発現しているが、次サイクルの CBDCA が減量されていない(PTX のみ減量されている)		逸脱(解析対象)
395	3 サイクルにおいて口内炎 Grade3 が発現しているが、次サイクルの薬剤がいずれも減量されていない		逸脱(解析対象)
551	1 サイクルにおいて Neuropathy/Sensory&Motor の Grade2 が発現しているが、次サイクルの PTX が減量されていない		逸脱(解析対象)
432	5 サイクルにおいて血小板減少 Grade3 が発現しているが、次サイクルの CBDCA が減量されていない		逸脱(解析対象)
103	1 サイクルにおいて Pain の Grade3 が発現しているが、次サイクルの薬剤がいずれも減量がなされていない		逸脱(解析対象)
症例番号	内容		モニタリング委員会判断

356	4.6 サイクルの T.Bil が未実施		逸脱(解析対象)
症例番号	内容		モニタリング委員会判断
287	2 サイクルにおいて体重が-5kg を超えて減少していたが、投与量の補正がされていない		逸脱(解析対象)
359	4.5.6 サイクルにおいて体重が-5kg を超えて減少していたが、投与量の補正がされていない		逸脱(解析対象)
411	5.6 サイクルにおいて体重が+5kg を超えて増加していたが、投与量の補正がされていない		逸脱(解析対象)
402	6 サイクルにおいて体重が+5kg を超えて増加していたが、投与量の補正がされていない		逸脱(解析対象)
440	3.5.6 サイクルにおいて体重が-5kg を超えて減少していたが、投与量の補正がなされていない		逸脱(解析対象)
症例番号	内容		モニタリング委員会判断
165	1 サイクルの投与開始が登録の 17 日後<治療前に急性気管支炎に罹患>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
184	1 サイクルの投与開始が登録の 10 日後<感冒(咳)、CRP 上昇、白血球上昇>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
311	1 サイクルの投与開始が登録の 8 日後<理由は調査中>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
396	1 サイクルの投与開始が登録の 12 日後<理由は調査中>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
501	1 サイクルの投与開始が登録の 12 日後<術後イレウスのため>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
199	1 サイクルの投与開始が登録の 13 日後<back pain のため>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
308	1 サイクルの投与日が登録の 13 日後<理由は調査中>(手術から 8w 以内)		逸脱(解析対象)
287	6 サイクルの投与日が 5 サイクルの 6w+1 日後(病棟満床のため)		PPS 除外